

(資料 2-2. -表 8) ミダゾラムの離脱症候群の症状として認識されたもの

(注1：同様の症状と思われるものもなるべく回答者の表現に準じて記載した。

注2：記載25件より重複回答含む)

系統別分類	症状	件数
精神症状	不穏	7
	興奮	6
	せん妄	6
	不眠	5
	不機嫌	4
	易刺激性	3
	無欲情	1
	多動	1
	健忘	1
	覚醒遅延	1
	神経症状	痙攣
振戦		5
不随意運動		4
瞳孔異常		1
深部腱反射の亢進		1
筋硬直		1
ミオクローヌス		1
ふるえ		1
呼吸症状	多呼吸	2
	息こらえ	1
循環症状	頻脈	4
	血圧上昇	3
	循環不安定	1
消化器症状	腹満	2
	嘔吐、下痢	1
	哺乳不良	1
自律神経症状	発汗	2
	分泌物増加	1
	発熱	1

(資料 2-2. -表9) ミダゾラムの離脱症候群の予防あるいは対処法

(重複回答あり、%は回答のあった48施設中の頻度)

対処法	件数	%
漸減	26	54.2%
他の鎮静薬の使用・併用	24	50.0%
ミダゾラムの再投与	11	22.9%
使用量は最小限にする	7	14.6%
長期連用を避ける	6	12.5%
経過観察	3	6.3%
対症療法	2	4.2%
ミダゾラムボース投与	1	2.1%
ミダゾラム中止	1	2.1%
維持	1	2.1%
併用薬を最小限にする	1	2.1%

(資料 2-2.) 小児の人工呼吸管理中の鎮静に関するアンケート用紙

人工呼吸中の小児の鎮静に関するご質問

ご記入上の注意

1. 該当する項目には選択肢の文頭にある四角内にv印を記入してください。
2. 年間とは統計が得られている最近の1年間で、開始と終了は問いません。
3. 対象小児は15歳以下と定義します。

質問項目

1) 貴施設における常勤小児科の医師数は何名ですか？(研修医は含まない)

名

2) 貴施設小児科病床数は何床ですか？

床

3) 貴施設内で、急性期の小児人工呼吸患者を収容できる病床数は？

(新生児ICUを除く。特定加算の徴収の有無は問わない)

小児科病棟内に _____ 床

当該外科病棟内に _____ 床

小児ICU内に _____ 床

中央の成人ICU内に _____ 床

その他(_____)に _____ 床

4) 小児人工呼吸管理患者がいる場合の小児科医の体制について該当欄に○印を。(注:専従担当医とは交代制である場合も可)

24時間、他の業務からフリーの専従担当医がいる
昼は上記体制、夜間時間外は小児科当番にコール
専従担当医はいない、24時間態勢でコールに対応
その他(詳細: _____)

5) 貴科が管理する年間の小児人工呼吸管理患者数(24時間以内も含む)は？(およそでも結構です)

名

5-a. そのうち、1歳未満の乳児数は？

名

5-b. 1歳以上~3歳以下の幼児は何名ですか？

名

6) 下記の薬剤を急性期の人工呼吸管理中に使用する頻度はどれぐらいですか？該当欄に○印

	一般名	主な商品名	ほとんど	しばしば	ときどき	まれに	不使用	コメント
			>70%	70-20%	20-5%	<5%	0%	
経静脈的投与で使用	モルヒネ							
	フェンタニル	フェンタネスト						
	ジアゼパム	セルシン・ホリゾン						
	ミダゾラム	ドルミカム						
	ケタミン	ケタラール						
	チオペンタール・チアミラー	ラボナール・イソゾール						
	ペントバルビタール	ネプタール						
	ウインタミン	コントミン						
	ドロレブタン	ドロレブタン						
	プロポフォール	ディプリバン						
	デックスメトミジン	プレセデックス						
	その他(具体名: _____)							

質問6の続きです。

			ほとんど >70%	しばしば 70-20%	ときどき 20-5%	まれに <5%	不使用 0%	コメント
経直腸内投与	抱水クロラール	エスクレ						
	フェノバルビタール	ワコピタール						
	ジアゼパム	ダイアアップ						
	ミダゾラム	ドルミカム						
	その他(具体名:)							
			ほとんど >70%	しばしば 70-20%	ときどき 20-5%	まれに <5%	不使用 0%	コメント
経口投与	フェノバルビタール	フェノバル						
	ヒドロキシジン	アタラックスP						
	トリクロフォス	トリクロリール						
	ジアゼパム	セルシンシロップ						
	ミダゾラム	ドルミカム						
その他(具体名:)								
			ほとんど >70%	しばしば 70-20%	ときどき 20-5%	まれに <5%	不使用 0%	コメント
鼻腔	ミダゾラム	ドルミカム						
その他(具体名:)								

7) 2剤以上の鎮静薬を使用する頻度はどれほどですか？

常に (>70%)
大体いつも(70~20%)
ときどき(20~5%)
殆どない (5%)
ない

8) 施設でよく用いている鎮静薬の組み合わせを、頻度が高いものから3タイプ記載してください。

	第1選択(薬品名)	(投与経路)	第2選択(薬品名)	(投与経路)	第3選択(薬品名)	(投与経路)
1						
2						
3						

9) 施設で一般的に使用されている鎮静・鎮痛薬について、投与方法別の投与量・投与間隔時間を教えてください。(IV投与)

一般名	投与方法	単位	投与量			投与間隔時間	
			最小	最大	通常量	最小	最大
モルヒネ	持続	mg/kg/時					
	ボース	mg/kg/回					
フェンタニール	持続	μg/kg/時					
	ボース	μg/kg/回					
ミダゾラム	持続	mg/kg/時					
	ボース	mg/kg/回					
ケタミン	持続	mg/kg/時					
	ボース	mg/kg/回					
チオベンタール・チアミラール	持続	mg/kg/時					
	ボース	mg/kg/回					
ベントバルビタール	持続	mg/kg/時					
	ボース	mg/kg/回					
プロポフォール	持続	mg/kg/時					
	ボース	mg/kg/回					
デックスメトミジン	持続	μg/kg/時					
	ボース	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ウィンタミン	持続	mg/kg/時					
	ボース	mg/kg/回					

10) ミダゾラムの副作用の種類と頻度、主たる対処方法について貴施設での経験から該当する欄に○印を記入して下さい

	常に	大体いつも	ときどき	まれに	不使用	対処法
	70%以上	70~20%	5~20%	5%以下	0%	
無呼吸						
舌根沈下						
呼吸抑制						
血圧低下						
心室性頻脈						
徐脈						
その他の不整脈						
心停止						
悪性症候群						
痙攣・不随意運動						
アナフィラキシー						
薬物依存・離脱症状						
その他（以下に記載）						

11) 上記副作用を生じた時の薬剤投与状況を教えてください。（数字は分かる範囲で結構です）

副作用名	持続投与中			ボース投与時		
	総投与期間	維持投与量	併用薬剤名	1回投与量	維持投与量	併用薬剤

12) 貴ICUにおける離脱症候群の頻度が高い薬剤を上位から3種類教えてください。

	薬品名
1	
2	
3	

13) 貴施設のご経験ではミダゾラムによる小児での離脱症候群の頻度はどれくらいですか？

常に見られる(>70%)
大体いつも(70~20%)
ときどき(20~5%)
殆どない (5%)
ない

14) ミダゾラム使用時、離脱症候群と判断する主な症状を教えてください。（頻度が高いものから5種類）

1
2
3
4
5

15) ミダゾラムによる離脱症候群を予防する方法を3種類教えてください。

1
2
3

16) ミダゾラムによる離脱症候群の治療方法を3種類教えてください。

1
2
3

17) ミダゾラム持続投与中止時に漸減しますか、する場合には具体的基準があれば記入して下さい。

18 a	漸減する	総投与量	mg/kg以上で
		総投与期間	日以上で
		総投与期間	時間以上で
		決めていない	
18 b	漸減しない		
18 c	その他		

18) ミダゾラムを漸減しながら中止する場合の貴施設におけるガイドラインを教えてください。（該当する単位を選択）

_____ 時間・毎日に _____ mg/kg/hまたは _____ %ずつ減量

19) 小児における下記の処置・検査時の鎮静・鎮痛に使用する薬剤を教えてください。（追加薬剤を第2、3選択として記載）

	第1選択(薬品名)	(投与経路)	第2選択(薬品名)	(投与経路)	第3選択(薬品名)	(経路)
CTスキャン						
MR I 検査						
脳波						
心電図						
胃内視鏡検査						
気管挿管						
5センチ以内の創処置。縫合						
動脈ライン						

ご協力をありがとうございました。

本調査は厚生労働科学研究「ミダゾラムの新生児・小児における使用についての用量・使用方法の確立」の一環として実施させて頂きました。今後、人工呼吸管理中のミダゾラムの使用に関する多施設共同研究を計画することがある場合、これにご参加頂けるか否かをご教示ください。

参加できる
参加できない
どちらとも決めかねる

コメント

貴施設名： _____ 貴診療科名： _____ 御記入者名（自由記載） _____

お忙しいところ、ご協力ありがとうございました。回答用紙は返信用封筒にて、12月24日までにご返送下さい。

3. 鎮静度の評価方法

3-1. 新生児の鎮静度の評価方法

新生児における鎮静度の評価法

分担研究者 中村 知夫 国立成育医療センター周産期診療部新生児科 医長

研究要旨

未熟児を含む新生児においても予後の改善を目的として、人工呼吸管理を含めた新生児集中治療中の、鎮静の必要性が言われている。しかし、現在、鎮静のみを目的として新生児に安全に使用できる薬剤は少なく、歴史的に、鎮静を目的として使われてきた薬剤でも、本邦ではその安全な使用量、使用方法、有効性を検討されているものは少ない。一方、諸外国においては、鎮静を目的として、ミダゾラムが大人だけでなく、早産児を含めた、小児、新生児に多く使用されており、その使用方法も確立されている。新生児、小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立を目標とする研究班のうち、本担当では、新生児、低出生体重児へ鎮静薬を有効かつ安全に使用するために、新生児における鎮静の評価法についての文献的検討を行なった。新生児、小児のベッドサイドでの鎮静深度の評価を行うことは容易ではなく、血圧、心拍の変化や表情、体位などを重要な指標とした評価法が報告されている。しかし、新生児から小児までという生理的変化の大きい幅広い年齢層を対象として判定できる評価項目を用いた新たなグレーディングが必要であり、その妥当性についても今後も引き続き検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

新生児、小児集中治療領域で、長期予後に影響を与える安定した管理方法として鎮静の重要性が認識されている。新生児でも痛みを感じており、早産児では成熟児に比較しても、痛みを強く感じており、痛み刺激が死亡率や、神経学的予後に影響している可能性が指摘されている。しかし、新生児・小児領域では鎮痛に関する基礎的なデータが乏しく、本邦では新生児・小児に承認された鎮痛薬と、その使用方法についての十分な検討がほとんどない。鎮静薬に関しても現状は同じである。本研究班では、新生児、

小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立を目標としており、今年度の本担当では、鎮静薬を新生児、低出生体重児へ有効かつ安全に使用するために、新生児における鎮静の評価法についての文献的検討を行なった。

B. 研究方法

海外での代表的な新生児教科書と、Pub. Med. で Sedation, Neonate, Intensive Careをキーワードに新生児にミダゾラムをはじめとする鎮痛、鎮静薬を投与した文献を用いて鎮静の評価方法を検索し、

新生児だけでなく、小児でも用いることができ、臨床医が医療現場で短時間に判断することができる評価法であるかどうかについて検討した。

C. 研究結果

新生児集中治療領域においては用いられている鎮痛、鎮静の評価法には、CRIES Score, The Premature Infant Pain Score Tool (PIPP), The Distress Score for Ventilated Newborn Infant (DSVNI)が代表的な評価法であった。

CRIES Score (資料 3-1.-表1)は、在胎32週から60週までの新生児、乳児を対象とした術後の鎮痛評価法であり5つの項目(啼泣; Crying、SpO₂ 95%以上保つのに必要な酸素; Requires O₂ for SaO₂>95%、バイタルサインの増加; Increased Vital Signs、表情; Expression、不眠; Sleepless)がその程度により0、1、2でスコア化されており、合計4以上が痛みを呈していると評価される。

The Premature Infant Pain Score Tool (PIPP)

(資料 3-1.-表2)は、在胎28週未満にまで適応を広げた新生児、乳児を対象とした鎮痛評価法であり7つの項目(在胎週数、15分前の行動状況、イベント前、30分後の心拍数変化、SpO₂変化、眉の張り出し、目のつきあがり、鼻と唇の溝の変化)がその程度により0、1、2、3でスコア化されており、早産児では合計21、満期産児では合計18で痛みの評価がなされている。

The Distress Score for Ventilated Newborn Infant (DSVNI)は3つの表情、体動、色の変化を少なくとも4回(刺激の直前、刺激中、刺激後; 3分、1時間、元に戻った時間)記録をとり、表情、体動は0、1、2、3で、色は0、1、2でスコア化されており、合計で鎮静状態を評価する。これらの変化以外に心拍数、血圧、酸素化、体温分布も観察する

がこれらにはスコア化はない。

F. 考察

CRIES Scoreは、簡単な評価法であるが新生児、乳児のみを対象とした術後の鎮痛評価法であり、小児に用いることはできないうえに鎮静の評価法ではない。

The Premature Infant Pain Score Tool (PIPP)は、CRIES Scoreより適応年齢がより、早産児までひろがっているが、鎮痛評価法であり、CRIES Score以上に細かい評価が必要で、小児に用いることはできないうえに鎮静の評価法ではない。

The Distress Score for Ventilated Newborn Infant (DSVNI)は唯一鎮静の評価法であるが、挿管人工呼吸管理をされている新生児を対象とした評価法であるが、主にずっとベッドサイドにいる看護師が、処置を行うなかで、頻回の細かな観察をすることを前提として作られている。そのために評価法が非常に繊細で、臨床医が医療現場で短時間に判断することができる評価法であるとは言いがたい。

G. 結論

新生児、小児のベッドサイドでの鎮静の評価のみを行うことは容易ではなく、鎮痛評価と同じように使われていくことが多く、ほとんどの評価法が、血圧、心拍の変化や表情、体位などを重要な指標としたものであった。しかし、年齢による変化の大きい新生児だけでなく、小児でも用いることができ、臨床医が医療現場で短時間に判断することができる評価項目をみつけることはできなかった。新生児にも小児にも使用できる汎用性を考慮した新たな評価法が必要であり、かつ、すでに世界的にも広く認知されている評価法を用いる事が必要と考えられた。Ramsay Sedation Score (資料 3-1.-表3)やCOMFORT Scale (資料 3-1.-表4)が使用可能

な評価法と考えられるが、これらの評価法の妥当性についても今後も引き続き検討が必要であると思われる。

<資料>

(資料 3-1.-表1)

CRIES Score

For 32 to 60 weeks gestation

	0	1	2
啼泣	なし	甲高い	悲しげ
SpO2 95%以上保つのに必要な酸素	なし	<30%	>30%
バイタルサインの増加	呼吸、心拍術後不変、低下	呼吸、心拍術後20%未満低下	呼吸、心拍術後20%以上低下
表現	なし	しかめっ面	しかめっ面/ぶうぶう
不眠	開眼なし	しばしば開眼	いつも開眼

合計4以上が痛みを呈していると評価される。

Krechel S, Bildner J: CRIES: A neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Pediatr Anaesth* 5; 53-61, 1995

(資料 3-1.-表2)

The Premature Infant Pain Score Tool (PIPP)

工程	指標	0	1	2	3
内容	在胎週数	36週0日以上	32週以上35週6日以下	28週以上31週6日以下	28週未満
イベント15分前の点数	行動状況	動きあり/覚醒	静か/覚醒	動きあり/眠っている	静か/眠っている
		開眼	開眼	閉眼	閉眼
		顔の動きあり	顔の動きなし	顔の動きあり	顔の動きなし
標準の心拍数					
標準のSpO2					
イベント30分後	最高心拍数	0-4bpm増加	5-14bpm増加	15-24bpm増加	25bpm以上増加
	最低SPO2	0-2.4%減少	2.5%-4.9%減少	5%-7.4%減少	7.5%以上減少
	眉の張り出し	なし (時間の0-9%)	最小 (時間の10-39%)	中程度 (時間の40-69%)	最高 (時間の70%以上)
	目のつり上がり	なし (時間の0-9%)	最小 (時間の10-39%)	中程度 (時間の40-69%)	最高 (時間の70%以上)
	鼻と唇の溝	なし (時間の0-9%)	最小 (時間の10-39%)	中程度 (時間の40-69%)	最高 (時間の70%以上)

早産児では合計21

満期産児合計18

Stevens B, Johnston C, Petryshen P, et al: Premature Infant Pain Profile: Development and initial validation. *Clin J Pain* 12: 13-22, 1996

(資料 3-1.-表3)

Ramsay Sedation Score

(1) 本邦での成人の治験で使用された表現

Ramsayの鎮静スコア(SS)

- SS-1: 不安, 不穏, 興奮
- SS-2: 静穏, 協力的, 見当識あり
- SS-3: 軽い呼びかけ, 指示に反応
- SS-4: 大声や叩打にすばやく反応
- SS-5: 大声や叩打に緩慢に反応
- SS-6: 反応なし

(2) ROCHE社が米国で実施した吸入麻酔により待機手術を行う小児患者

(ASA Status I あるいは II) 対象試験 (Protocol 2672A&No.2763A) で使用された英語表現

Sedation scaleとして

- 6 : Hyperactive
- 5 : awake/alert
- 4 : awake/drowsy
- 3 : asleep/easily responds to stimuli
- 2 : asleep/difficult response to stimuli
- 1 : asleep/no response to stimuli

(Ramsay Sedation Score と点数付けが逆転しているが、レベル分けは同じ)

SS-3,4 に達したとき有効な鎮静が得られた とした。

(資料 3-1.-表4)

COMFORT scale

項目	分類	得点
A 覚醒度	深睡眠	1
	浅睡眠	2
	うとうと	3
	覚醒	4
	興奮気味	5
B 鎮静・興奮度	静穏	1
	やや不安	2
	不安	3
	とても不安	4
	パニック状態	5
C 人工呼吸と	咳嗽・自発呼吸なし(同調)	1
	弱い自発呼吸(同調)	2
	時に咳嗽、ファイティング	3
	非同調、咳き込む	4
	著明なファイティング	5
D 体動	無し	1
	時に少し体動	2
	しばしば軽い体動	3
	四肢のみ激しい動き	4
	躯幹・頭部激しい動き	5
E 血圧(平常時の基準値より)	低い	1
	基準値と同じ	2
	基準値の15%未満上昇が観察中に1-3回	3
	基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
	基準値の15%以上の上昇が持続	5

F	心拍数（平常時の基準値より）	低い	1
		基準値と同じ	2
		基準値の15%未満上昇が観察中に1-3回	3
		基準値の15%未満上昇が観察中に3回以上	4
		基準値の15%以上の上昇が持続	5

G	筋緊張	弛緩	1
		緊張低下	2
		正常	3
		亢進、手指、足指を曲げる	4
		過緊張、手指、足指を曲げる	5

H	顔面筋の緊張状態	弛緩	1
		正常	2
		一部が緊張	3
		全てが緊張	4
		ゆがみ、しかめている	5

合計 40

3-2. 小児の鎮静度の評価方法

小児の鎮静深度の評価方法に関する研究

—ミダゾラムを中心に—

分担研究者 宮坂 勝之¹⁾、羽鳥 文麿²⁾

1) 国立成育医療センター 手術・集中治療部 部長

2) 千葉県こども病院 麻酔科集中治療科 部長

研究要旨

鎮静の薬剤の効果（深度）判定には、客観的な鎮静の評価尺度が欠かせない。それは成人であっても容易ではないが。対象が小児でとなると、その困難さは著しい。その背景として年齢や発達段階に応じての刺激に対する応答の差もあるが、不十分な呼吸器系の発育がもたらす、呼吸・循環予備力の少なさが大きく関与する。加えて、鎮静の目的による必要度の評価も問題を複雑にしている。

本研究では、主に文献的な検討から、成人領域で長年にわたり用いられてきた鎮静のRamsayスコアは、比較的単純な仕組みであることから、小児に対してもごく僅かな調整で応用でき、かつ幅広い年齢層での客観的な比較が可能であると結論づけた。一方で、特に小児特有の呼吸抑制に関する評価概念がほとんど入っていないことで、本スコアの一般的な応用に関しては問題点がある。本研究は、既に呼吸管理（人工的な気道確保と人工呼吸）がなされているとの前提であることからRamsayスコアは安全に小児でも用いられると考えられた。

A. 研究目的

小児で人工呼吸管理などの侵襲的な介入を行なわれる際の鎮静方法として、麻薬や向精神薬などの薬剤が用いられる。鎮静に用いる薬剤の多くは同時に呼吸循環系への作用を有することが多く、患者の安全確保のためには、適切な薬剤選択に加え、適切な投与量の設定が不可欠である。

鎮静は、単純には完全な覚醒と深い麻酔の中間に位置するグレーゾーンであると考えられる。予備力の少ない小児では、その

範囲が極めて狭いことから、安全の観点からはより覚醒に偏位した状態が好まれるのに対し、医療者側からはより深麻酔に偏位した状態がこのまるといえる。

本研究では、格段の疼痛刺激が加わらないこと、気管挿管人工呼吸管理が行われている場合である小児で用いられる鎮静の尺度の検討を検討した。

B. 研究方法

主には文献的な考察を中心に行った。鎮静

の定義は、用いる目的や用いる人によって大いに異なる概念である。小児の呼吸管理中、そして小児の安全確保の視点から、PALS（小児二次救命処置）の概念を中心として情報解析を行った。

C. 研究結果

1) Ramsayスコアとは

1974年に発表された鎮静の尺度である。非常に平易な言葉で表現され応用も容易であることか、評価項目自体は極めて主観的ではあるが、最終的な表現は点数化され、客観的な形態であり理解しやすいことから成人では幅広く用いられてきている。(Ramsay MA, et al. Br Med J. 1974;2:65 6-9)

スコア 鎮静状態

SS1	不安、不穏状態
SS2	協力的、協調的 落ち着きがある
SS3	命令にのみ反応、 全身の刺激や大きな声に反応
SS4	眠っている しかし刺激に対してははっきり反応
SS5	眠っている そして刺激に対してかすかに反応
SS6	無反応

実際の鎮静では、SS3-SS4 のレベルが目標とされ、小児でも比較的評価は容易である。これをより小児で用いられやすく改変した、Modified Ramsay ScoreやよりICUの実情に合わせて細かくしたRichmond Sedation and Agitation Score (+4- -5)、Sedation and Reactivity Score (S 0-5, R

0-4) なども提案されてきている。例えば、Powers (2005)らによるSedation and Reactivity Scoreでは、Ramsayスコアの場合と異なり自然な状態と、処置など一定の刺激を加えた応答状態を区別して個別にスケール化しようとする試みである。

2) Sedation and Reactivity Score とは

Score	Description
<u>Sedation</u>	
5	Not arousable
4	Arousable if stimulated powerfully
3	Arousable if stimulated moderately
2	Opens eyes spontaneously /on command
1	Patient awake but mildly sedated
0	Not sedated
<u>Reactivity</u>	
4	No reaction
3	Mild reactions that do not disturb procedure
2	Reactions that disturb Procedure
1	Marked movements that make procedure impossible
0	Procedure not in progress

より客観的な評価にしようとの目的では

あるが、実際には評価段階が細かくなりすぎ、また複雑になりすぎて、測定自体が日本の臨床現場には合わないうえに、評価尺度も直感的ではないと思われた。

3) BIS(Bispectral Index)スコア

さらに客観化させようとの試みの一つが、麻酔深度モニターとしても広く用いられているBISスコアである。このスコアは、脳波に特別な解析を施し、0-100のスケールで麻酔深度を評価するもので、成人麻酔領域では一定の評価が得られつつある。例えば、麻酔深度としては60点以下が目標にされ、成人麻酔領域では、特に麻酔中の覚醒を防止する目的、麻酔薬の投与量を経済的に保つ目的などで、一定の評価を受けつつある。しかし、本来が鎮静ではなく麻酔中の指標として開発されたものであること、解析のアルゴリズムが公開されていないこと、そして何よりも小児での有効性は証明されていない。また実際に前出のRamsayスコアなどとの比較でも、必ずしも良好な相関関係はみられていない。

以上より実用性を考えると、Ramsayスコアの使用が好ましいのではないかとの結果を得た。実際に国立成育医療センター手術集中治療部での日常使用で、現場看護師からの評価は良好である。

D. 考察

本分担研究の研究者はいずれも小児麻酔、小児集中治療に関わる麻酔科医である。小児医療の日常臨床の中で、何らかの処置の際に「鎮静をして欲しい」、「ちょっと眠らせて欲しい」と依頼される場合、その圧倒的多数の処置側医師および患者側が、

「意識をとって欲しい」、すなわち「麻酔をかけて欲しい」でありながら、それを実感していないことに常に違和感を覚えてきている。

鎮静とは本来「意識喪失や気道保護機能喪失はないまま、患者が不安を感じないでいる状態」を指す。自然睡眠の場合とはちがいで、薬物による意識低下は、気道保護機能の低下がもたらされ、さらに呼吸機能、循環機能の抑制がもたらされる。

小児では、苦痛や疼痛を伴わない検査や処置であっても鎮静が必要となる。米国小児科学会は、鎮静による検査の際には、検査自体にかかわらず、患者の安全だけを見守る医療従事者の配置を推奨している。主治医や担当看護師はどうしても、患者の病気に目が行きがちで、鎮静された患者の安全への注意が不足することが否めないからである。その役目は麻酔科医であることが望ましいとしても、少なくとも基本的な小児二次救命処置(PALS)を身につけた医療従事者であることが求められる。

本研究での鎮静は、小児が対象ではあるが、患者安全上最も気になる、呼吸循環機能が完全に確保された、ICU領域での鎮静の検討である。その意味では、極めて基本的な事項に留まり、全年齢を通じて普遍的に評価が行えるRamsayスコアが最も有効な評価尺度だといえる。

文献

1. AHA PALS Provider Manual, AHA 2001
2. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphasaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974;

2: 656-9.

3. Powers J. A sedation protocol for preventing patient self-extubation.

Dimens Crit Care Nurs. 1999;18 :30-4.

4. Powers KS, et al. Bispectral index as a guide for titration of propofol d

uring procedural sedation among children. Pediatrics. 2005;115:1666-74.

4. 臨床試験プロトコールの作成

4-1. 臨床試験でのミダゾラムの用量の設定について

—用量の設定について—

主任研究者 伊藤 裕司 国立成育医療センター周産期診療部新生児科 医長
分担研究者 中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室 室長

研究要旨

臨床報告、ミダゾラムの薬物動態に関する報告や、欧米で使用されているミダゾラムの添付文書、実際の臨床で使用されている教科書等を収集検討し、かつ、薬物動態に関するシミュレーション検討をもとに、本研究で使用するミダゾラムの用量に関するプロトコールを作成した。

実態調査で判明した本邦の新生児・小児集中治療領域でのミダゾラムの投与量は、米国の添付文書で提唱されている用量に比して多い傾向にあり、これが、副作用の併発を招いている可能性が危惧された。本研究で計画する臨床試験においては、ミダゾラムの用量を米国添付文書の量に基づいて設定し、本邦での臨床データを集積する必要があると考えられた。また、投与方法については、有効な血中濃度に早期に到達するには、何らかのloadingの必要性があり、具体的には、小児領域では、bolus iv を、新生児領域では、持続静脈内投与の投与量をミダゾラム投与開始時には多くして開始し、有効な鎮静が得られた段階で比較的少ない用量の持続投与量へ戻して、その後の過度な血中濃度の上昇を防ぐという投与方法が、理想的かつ現実的であろうと考えられた。

A. 研究目的

ミダゾラムの新生児・小児集中治療領域での使用の現状調査（分担研究報告書 梶原、羽鳥らによる参照）を行ったが、その結果、実際に臨床現場で使用されているミダゾラムの用量は幅があることが判明した。かつ、新生児の使用においては、痙攣やミオクローヌス様の異常動作の出現など副作用の出現も認められ、過量投与による副作用出現の可能性もあることが判明した。そこで、本研究では、本研究に用いるのにふさわしい用量について検討するこ

とを目的とした。

B. 研究方法

これまでの文献、すなわち、臨床報告、ミダゾラムの薬物動態に関する報告や、欧米で使用されているミダゾラムの添付文書、実際の臨床で使用されている教科書等を収集検討し、かつ、薬物動態に関するシミュレーション検討をもとに、本研究で使用するミダゾラムの用量に関するプロトコールを作成した。

C. 研究結果

集中治療における鎮静に対する本剤の静脈内投与における投与量は、米国添付文書及びロッシュ社のCompany Core Data Sheetでは、それぞれ（資料 4-1. -表 1）に示す投与量が推奨されており、体重当たりの投与量において、低出生体重児及び新生児以外の小児等では成人より高用量が推奨されている。一方、本邦における集中治療における人工呼吸中の鎮静に対する本剤の用量は、成人には導入で0.03~0.06 mg/kg（初回量）、維持で0.03~0.06 mg/kg/h（開始時）を静脈内投与することとしており、これは米国添付文書あるいはCompany Core Data Sheetにおける成人の投与量とほぼ同じである。

また、低出生体重児及び新生児に対しては、米国添付文書あるいはロッシュ社のCompany Core Data Sheetにおいて、本剤を急速静脈内投与すべきではなく、持続静脈内投与で開始すべきであるとされており、本邦の添付文書においても使用上の注意で

「低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない」としている。そして、その持続投与量の開始量は、米国添付文書には、在胎週数32週未満では、0.03 mg/kg/h、在胎週数32週以上では、0.06 mg/kg/h と記載されている。本邦の添付文書には、低出生体重児・新生児および小児に関しては、具体的な投与量の記載はない。したがって、低出生体重児及び新生児においては持続静脈内投与で開始し、その用量は米国添付文書あるいはCompany Core Data Sheetを参考に設定するのが、妥当なように思われた。

本研究で行った臨床現場でのミダゾラムの使用実態調査の結果では、新生児に関しては（資料 4-1. -表 2）、正期産児では、適宜使用の場合、一回量0.1~0.25mg/kgの範囲で使用されることが多く、

通常使用量の平均値は0.14 mg/kg/dose、中央値および再頻値はともに0.1mg/kg/dose であった。持続投与の場合も、0.1~0.25 mg/kg/hrの範囲で使用している施設が多く、通常使用量の平均値は0.11 mg/kg/hr、中央値および再頻値はともに0.1mg/kg/hrであった。早期産児では、その未熟性を考慮して投与量・方法をきめている という回答が約70%を占めていた割には、正期産とほぼ同様の量を、適宜投与、持続投与ともに使用していた。ミダゾラム投与に伴う副作用に関しては、0.1-0.3mg/kg(mg/kg/hr)の範囲で副作用が見られており、通常使用されている量とほぼ同じ量で副作用の報告が認められた。本邦の新生児医療の現場で使用されているミダゾラムの投与量は、米国の添付文書で提唱されている投与量よりも多く、この潜在的に多い投与量のため、特に投与量に関係なくミダゾラムの副作用が出現しているように思われた。

小児に関しては（資料 4-1. -表 3）、ミダゾラムの標準的投与量は持続投与の場合、通常量が平均（以下同じ）0.25 mg/kg/時で最小量は0.13 mg/kg/hr、最大投与量が0.6 mg/kg/hrであった。一回投与量は通常量が0.23 mg/kg/回で最小0.15 mg/kg/回、最大0.49 mg/kg/回であった。また、一回投与法の時の投与間隔は幅が大きく1分から180分であり、平均は32.5分±44.5分であった。

薬物動態に関するシミュレーションは、アステラス株式会社臨床薬理部 今井康彦氏の協力で行った。小児のシミュレーションとして、体重20kg、半減期が平均4時間、個体差がCV30%で、正規分布に従うとして、50症例分のミダゾラムのPKプロファイルのシミュレーションを行った。ミダゾラムの投与方法は、loading + infusion とし、投与量は、0.2 mg/kg/doseを2分間かけてivの後、1分後より持続投与を、0.06 mg/kg/hr (model 1)、0.12 mg/kg/hr

(model 2)、0 mg/kg/hr (model 3)で投与するという3つのモデルでシミュレーションを行った。持続投与速度0.12 mg/kg/hrのモデルでは、経時的に血中濃度の上昇が、半減期の長い症例で高度であり、低用量の持続投与0.06 mg/kg/hrの方が血中濃度が安定していた。また、投与開始早期の血中濃度の上昇(初期濃度)は、loading doseによって殆ど決まってしまう傾向があることが、判明した。

従って、投与方法としては、初期から有効な血中濃度を得るには、持続投与量を段階的に増やしていくよりも、loading (ivあるいは、投与速度の速い持続投与など)にて、初期血中濃度を有効血中濃度まで上昇させ、その後は、速やかに比較的低容量の持続投与に変更する方法が有効で安全と考えられた。

D. 考察

本邦での現状は、ミダゾラムが小児の鎮静薬として臨床現場に登場してきた背景には、小児麻酔・小児集中治療の領域で導入されはじめ、徐々に、新生児集中治療の領域に使用されるようになってきたと考えられる。小児では、成人よりも、鎮静効果を得るのに比較的多い量が必要とされ、かつ、小児集中治療の領域では、人工呼吸管理下の鎮静のために使用され始めたと考えられ、鎮静の深度としては、比較的深い鎮静を要求されたと思われた。従って、投与量としては、比較的高い用量が用いられるようになり、導入には、0.2 mg/kgのbolus投与を行い、維持として0.1~0.4 mg/kg/hの持続投与を行う、という使用法が普及したものと思われる。新生児医療領域では、特に早産・低出生体重児に対する人工呼吸管理時には、あまり鎮静処置を行わずに自発呼吸を出しながらの管理が伝統的に主流であり、新生児仮死による痙攣予防や頭蓋内出血の予防などの観

点から、鎮静薬としては、フェノバルビタールが頻用されていた。この新生児医療現場にミダゾラムが導入された最初の領域は、比較的体重の大きな児で、遷延性肺高血圧症や、外科手術を必要とする際の術前後に人工呼吸管理中の鎮静薬として使用するという分野であったと考えられる。従って、その投与量は、小児の集中治療に準じた用量が使用されたものと推察される。そのため、投与量としては、0.1 mg/kg/dose, 0.1 mg/kg/hrを基本とするような投与量が新生児医療の領域に導入され、早産・低出生体重児においても用量についての十分な検討がなされる前に、小児と同様の用量が使用される結果を招いたものと思われる。事実、今回の実態調査により、新生児領域、小児領域ともに、投与量は米国の添付文書のそれよりも多い傾向にあった。

しかし、一方では、新生児における痙攣発作やミオクローヌス様異常運動の併発のためミダゾラムの使用を、新生児、特に未熟児で控える傾向が出現してきた。副作用の出現のリスクファクターとしては、生後早期の新生児・未熟児におけるミダゾラムのクリアランスの悪さによる急激な血中濃度の上昇によるもの、あるいは、今回の実態調査で明らかとなったように、新生児に対しても小児や成人領域と同様にloadingとしてbolus ivが用いられていたことによるミダゾラムの血中濃度の急激な上昇の可能性などがあげられる。

従って、今回の臨床試験においては、本邦の新生児・小児集中治療領域で頻用されている用量ではなくて、比較的低用量となる米国の添付文書にある用量を用いて計画し、本邦の新生児・小児でどの程度の鎮静の効果が認められるのか、PK/PDはどうか、さらに、副作用の出現の程度はどうかについて検討すべきと考えられた。

さらに、今回の臨床試験は、すでに欧米で証明さ